Zur Wertigkeit verschiedener Penicillinderivate bei Harnwegsinfektionen unter besonderer Berücksichtigung des Pivampicillins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Petra Johanna Hornschild
aus Frankfurt/M.

Bonn 1976

Zur Wertigkeit verschiedener Penicillinderivate bei Harnwegsinfektionen unter besonderer Berücksichtigung des Pivampicillins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Petra Johanna Hornschild
aus Frankfurt/M.

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. P. Brühl

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Brandis

Aus der Urologischen Universitätsklinik

Direktor: Professor Dr. Vahlensieck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Götzky-Drucke GmbH, Bonn

Meiner Mutter und meinem Mann in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523712_0021

Inhaltsübersicht

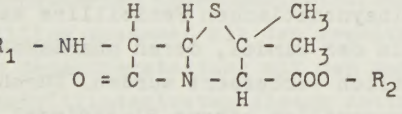
		Seite:
I	Einleitung	7
II	Kurze Geschichte der Penicilline	7
III	Pharmakokinetische Eigenschaften	1o
	a) Serumkonzentrationen	1o
	b) Eiweißbindung	14
	c) Gewebediffusion	14
	d) Elimination	18
IV	Toxizität	2o
	Nebenwirkungen	2o
V	Chemotherapeutische Eigenschaften	22
VI	Eigene Versuche	25
	a) Material und Methoden	25
	b) Langzeitversuch	25
	c) Kurzzeitversuch	27
	d) Ergebnisse	28
VII	Zusammenfassung	31
VIII	Literaturverzeichnis	33
	Lebenslauf	41

I Einleitung

Die Vielfalt der heute im Handel befindlichen Penicilline erfordert eine klare Differenzierung ihrer pharmakokinetischen und chemotherapeutischen Eigenschaften. Trotz einheitlicher Grundsubstanz bestehen erhebliche Unterschiede in Bezug auf Resorption und Elimination. Chemotherapeutisch liegen die Unterschiede in der antibakteriellen Wirkung gegenüber grampositiven beziehungsweise gramnegativen Keimen und in der unterschiedlichen Penicillinaseinduktion der einzelnen Penicillinderivate.

II Kurze Geschichte der Penicilline

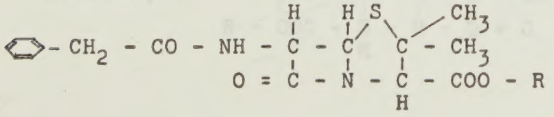
Chemische Grundlage aller Penicilline ist die 6-Aminopenicillansäure. Ihre Isolierung gelang 1959 aus dem Nährmedium des Penicillum chrysogeum. Die Säure besteht aus einem ß-Lactamring und einem Thiazolidinring und zwei variablen Seitenketten R_1 und R_2, die die Unterschiede der einzelnen Penicillinderivate ausmachen.



Grundstruktur der 6-Aminopenicillansäure

Der Rest R_1 ist für die unterschiedliche chemotherapeutische, der Rest R_2 für die pharmakokinetische Wirkweise verantwortlich (Walter und Heilmeyer, 1969).

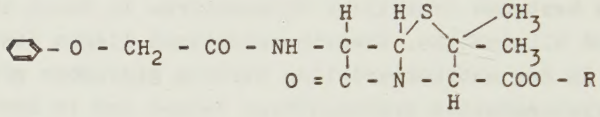
Bis zur Isolierung dieser Grundsubstanz war die Behandlung bakterieller Infektionen nur mit den biosynthetischen Penicillinen G und V möglich. Das Penicillin G aus dem Jahre 1947 ist eine Phenylacetyl-6-APS.



Penicillin G

Der Rest R ist meist ein Alkalisalz.

Im Jahre 1955 wurde eine orale Therapie möglich durch die Einführung des Phenoxyacetyl-Penicillins, des Penicillins V.



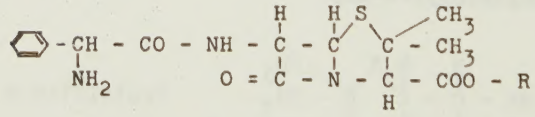
Penicillin V

Hier ist der Rest R meist eine freie Säure, beziehungsweise ein Kaliumsalz. (Walter und Heilmeyer, 1969)

Diese beiden Penicilline entsprechen sich in ihren chemotherapeutischen Eigenschaften. Sie wirken bakterizid auf proliferierende Keime durch Hemmung der Zellwandsynthese. Die Nachteile liegen im relativ begrenzten Wirkungsspektrum - nur grampositive Erreger - in der Sensibilisierungsgefahr, in der Inaktivierung durch die Penicillinase und in der teilweisen Inaktivierung durch Aminosäuren und Vitamin B_1. (Simon und Stille, 1973) Penicillin G ist zudem säureinstabil, daher nur parenteral anwendbar.

Mit der Entwicklung der halbsynthetischen Penicilline kamen dann ß-Lactam-Penicilline in den Handel, deren pharmakokinetische Eigenschaften wesentlich verbessert wurden. Durch bessere Resorption werden wesentlich höhere Blutspiegel erzielt. Einen weiteren Vorteil bietet das erweiterte Spektrum dieser Präparate.

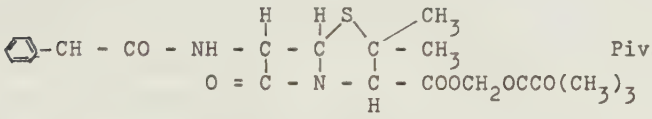
Eines der ersten sogenannten Breitspektrum-Penicilline war das A m p i c i l l i n im Jahre 1961. Es ist ein ∝-Benzyl-Penicillin und unterscheidet sich vom Penicillin V nur durch eine zusätzliche Aminogruppe.



Ampicillin

Diese Aminogruppe bewirkt die gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern. (Bartmann, 1974)

Durch Einführung eines Esters in die Stellung R des Ampicillins kam man 1969 zum P i v a m p i c i l l i n . (Frederiksen, Godfredsen, Nielsen, Roholt, 1971)



Durch diese Veränderung der chemischen Grundstruktur werden der amphotere Charakter des Ampicillins aufgehoben und die Carboxylgruppen blockiert, was eine wesentlich verbesserte Reaktion bewirken soll. Beim Abbau nach oraler Gabe sollen 7o % reines Ampicillin frei werden. Als Nebenprodukte werden etwa 6 % Formaldehyd frei, das in der Leber und in den Erythrozyten zu CO_2 und H_2O abgebaut werden. (Simon und Stille, 1973)

Es stellt sich nun die Frage, welchen Stellenwert die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften des Pivampicillins zusammen mit dem erweiterten Spektrum des Ampicillins in Gegenüberstellung mit den anderen heute gebräuchlichen Penicillinderivaten diesem Antibiotikum geben. Dies zu klären sollen die pharmakokinetischen und chemotherapeutischen Eigenschaften der einzelnen Penicillinderivate einander gegenüber gestellt und die therapeutischen Ergebnisse verglichen werden.

III Pharmakokinetische Eigenschaften

Hier sollen die wichtigsten Daten über die Resorption, Diffusion in die einzelnen Gewebe und über die Elimination dargestellt werden.

a) Wesentliche Forderung an ein neues Antibiotikum sind therapeutisch wirksame Blutspiegelkonzentrationen. Diese werden von verschiedenen Stoffwechselvorgängen, Abbaumodalitäten und individuellen Körperreaktionen beeinflußt.

Nach einer Pivampicillindosis von 358 mg (entspricht 25o mg Ampicillin) liegen die erreichbaren Serumkonzentrationen im Mittel um 1,3 µg/ml eine Viertelstunde nach der Applikation und um 5,8 µg/ml nach einer Stunde. Nach sechs Stunden ist noch eine Restaktivität von o,23 µg/ml nachweisbar. Nach Medikation einer vergleichbaren Dosis Ampicillin liegen die Werte durchschnittlich 4o% bis 7o% unter diesen Werten. (Frederiksen, Godfredsen, Nielsen und Roholt, 1971)

Eine detaillierte Übersicht geben Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1: Serumkonzentrationen in µg/ml nach oraler Gabe verschiedener Penicillinderivate

	1	2	4	6	Stunden	
358 mg Pivampicillin (=25o mg Ampicillin)	5,8	3,5	o,72	o,23		(1)
25o mg Ampicillin	1,5	1,7	o,55	o,14		(1)
25o mg Oxacillin	1,7	1,o	o,4			(2)
25o mg Cloxacillin	3,o	1,9				(2)
25o mg Dicloxacillin	5,65	6,75	1,75	o,4		(2)
28o mg Propicillin	3,1	2,3	o,7	o,2		(2)
5oo mg Epicillin	4,25	5,o	2,o	1,o		(3)

(1) Frederiksen, Godfredsen, Nielsen und Roholt, 1971
(2) Walter und Heilmeyer, 1969
(3) Limson, Policarpio und Siasoco, 197o

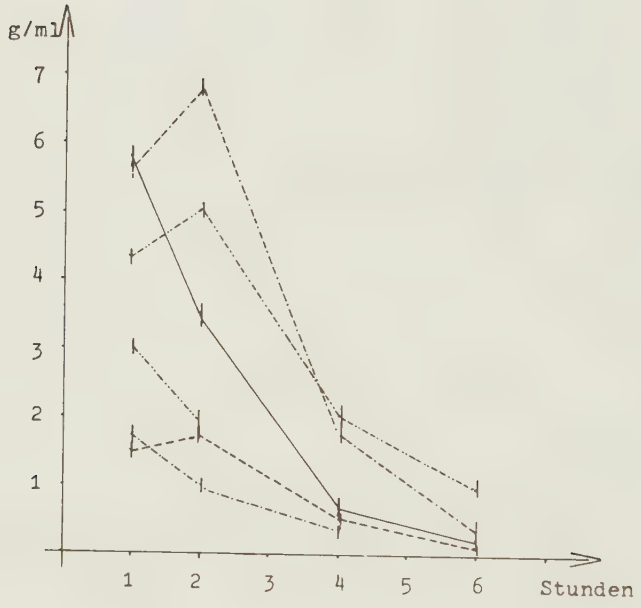
Tabelle 2: Serumkonzentrationen in µg/ml nach parenteraler Gabe verschiedener Penicillinderivate

	1/2	1	2	4	6	Stunden	
500 mg Ampicillin	12,0	11,0	7,0	2,0	0,5		(5)
500 mg Oxacillin		9,0	2,8	0,2			(5)
500 mg Cloxacillin		15,0	7,5	2,0			(5)
500 mg Dicloxacillin		20,0	15,0	6,5			(5)
500 mg Methicillin		7,5	3,3	0,15			(5)
500 mg Carbenicillin	13,7	17,7	13,2	2,0	2,0		(2)

(5) Bartmann, 1974

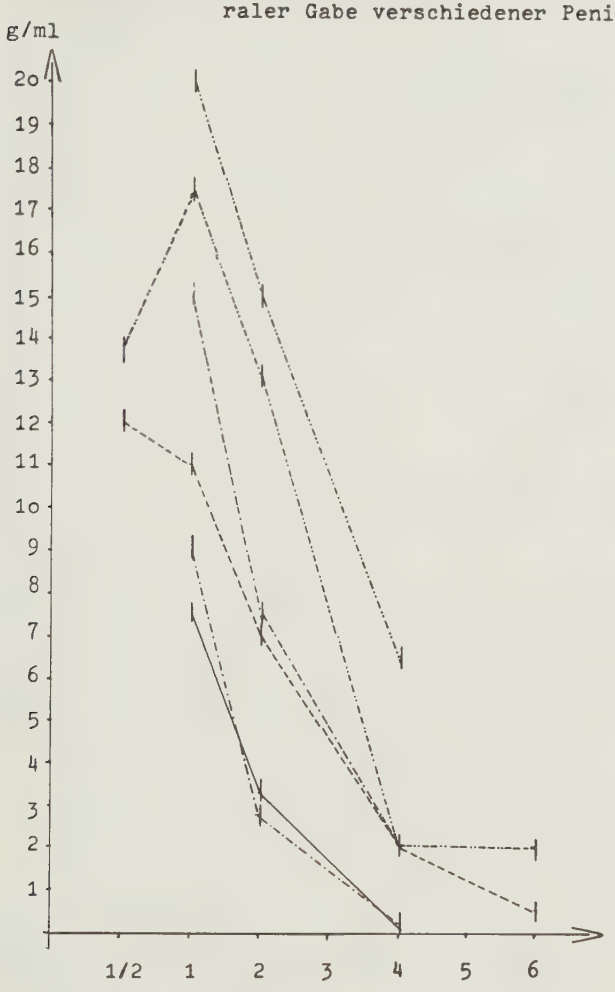
(2) Walter und Heilmeyer, 1969

Abbildung 1: Serumkonzentrationen in µg/ml nach oraler Gabe verschiedener Penicillinderivate



——— Pivampicillin, 358 mg(=250 mg Ampicillin)
- - - - - Ampicillin, 250 mg
-·-·-·- Oxacillin, 250 mg
-·-·-·- Cloxacillin, 250 mg
-··-··- Dicloxacillin, 250 mg
-···-··- Epicillin, 500 mg

Abbildung 2: Serumkonzentrationen in µg/ml nach parenteraler Gabe verschiedener Penicillinderivate



---------- Carbenicillin, 500 mg
---------- Ampicillin, 500 mg
---------- Oxacillin, 500 mg
---------- Cloxacillin, 500 mg
---------- Dicloxacillin, 500 mg
———————— Methicillin, 500 mg

b) Die erreichbaren Serumspiegel stellen jedoch nur bei Kenntnis der Eiweißbindung einen relativen Bewertungsmaßstab dar, da nur der freie ungebundene Anteil eines Antibiotikums diffusionsfähig und damit antibiotisch wirksam ist. Die Eiweißbindung wird meist in vitro bestimmt, es sollten nur Angaben verwertet werden, die die Bindungskapazität in menschlichem Serum betreffen, da Humanseren und Tierseren verschiedene Eiweißbindungskapazitäten aufweisen. Zudem ist die Eiweißbindung von Temperatur und Konzentration abhängig. Bei 37°C und einer Antibiotikumkonzentration von 2 bis 4 µg/ml liegt sie für die meisten Penicilline zwischen 1o % und 96 %. Ampicillin und sein Derivat Pivampicillin werden zu 1o % gebunden, die Isoxazolylpenicilline zu 88 % bis 96 %. (Walter und Heilmeyer, 1969) In Tabelle 1 und 2 fällt auf, daß die Serumkonzentrationen von Ampicillin und Pivampicillin unter denen von Cloxacillin und Dicloxacillin liegen. Die extreme Differenz der Eiweißbindung zwischen den beiden Penicillingruppen zeigt jedoch die geringere antibiotische Wirksamkeit von Cloxacillin und Dicloxacillin. Hier dürfte eine niedrigere Gewebediffusion zu erwarten sein. In der Gewebeflüssigkeit werden die Antibiotika wiederum gebunden. Jedoch fanden Walter und Heilmeyer (1969), daß die Bindungskapazität der Gewebeeiweiße geringer ist als die der Serumeiweiße.

Über die Gewebediffusion von Ampicillin und Pivampicillin liegen vielseitige Ergebnisse vor.

c) In den Liquor cerebrospinalis tritt Ampicillin nur in geringfügigen Konzentrationen über. o,25 % bis 5,o % der der Serumkonzentrationen wurden von Walter und Heilmeyer, 1969, nachgewiesen. Der Antibiotikaspiegel liegt damit unterhalb der neurotoxischen und konvulsionsproduzierenden Werte (Helwig, 1967). Auch für Ciclacillin, in der Wirksamkeit mit Ampicillin vergleichbar, ist der Übergang in den Liquor sehr gering (Oldershausen, Menz und Hartmann, 1972). Im Durchschnitt werden für alle Penicilline geringe Liquorkonzentrationen angegeben. Es ist auffallend, daß bei

entzündlich veränderten Meningen die Antibiotikakonzentrationen höher liegen, im Durchschnitt zwischen 1o % und 3o %. Doch dies wird von Gladtke und Hattingberg nicht als verbesserte Liquorgängigkeit angesehen sondern als eine Verschiebung des Eiweißgleichgewichtes. Der Liquor gesunder Menschen ist eiweißarm, bei entzündlichen Erkrankungen enthält der Liquor wesentlich mehr Eiweiß, so daß sich auch der eiweißgebundene Anteil des Antibiotikums erhöhen muß. (Gladtke und Hattingberg, 1973) Die Wirksamkeit kann durch die erhöhte Konzentration demzufolge nicht gesteigert sein.

Die im Pleura- und Synovialspalt nachweisbaren Konzentrationen betragen für Ampicillin etwa 65 % bis 8o % der gegebenen Menge. (Walter und Heilmeyer, 1969) Bei Patienten mit nicht infektiöser Arthritis wurde der Übergang von Ampicillin und Nafcillin gemessen. Etwa eine Stunde nach intramuskulärer Gabe von Ampicillin betrug das Konzentrationsverhältnis Synovia zu Serum o,7, nach vier Stunden 1,6. Für Nafcillin lagen die Werte etwas niedriger, o,3 nach einer Stunde und o,9 nach vier Stunden. Von den Medikamenten wurden jeweils 5oo mg gegeben. (Parker, Birbara und Schmid, 1969) Bei dem stark eiweißgebundenen Cloxacillin wurden die Gesamtkonzentrationen im Kniegelenkserguß mit 22 % der Serumkonzentration angegeben. Für die ungebundene Form des Cloxacillins gilt ein ziemlich genaues Gleichgewicht zwischen Serum- und Gewebespiegel. (Howell, Sutherland und Rolinson, 1972)

Die intraoculare Penetration von Ampicillin und Oxacillin wurde von Records und Ellis (1967) an anaesthesierten Kaninchen getestet. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen 3 und 4 wiedergegeben.

Tabelle 3: Serumwerte und Kammerwasseranteil nach intravenöser Gabe von Ampicillin und Oxacillin

Ampicillin angegeben in mg/kg:	25	5o	75
Serumkonzentration in µg/ml:	12,7	2o	21,5
Kammerwasseranteil in µg/ml:	-	-	4,75

Oxacillin angegeben in mg/kg:	25	5o	75
Serumkonzentration in µg/ml:	-	-	1,45
Kammerwasseranteil in µg/ml:	-	-	-

Tabelle 4: Werte nach subconjunctivaler Injektion von 1oo mg Ampicillin beziehungsweise Oxacillin

Ampicillin: Zeit nach der Injektion:	1 Stunde	4 Stunden
Serumkonzentration in µg/ml:	minimal	-
Kammerwasseranteil in µg/ml:	1ooo	-

Oxacillin: Zeit nach der Injektion:	1 Stunde	4 Stunden
Serumkonzentration in µg/ml:	15,4	o,3
Kammerwasseranteil in µg/ml:	145,o	7o,o

Der Kammerwasseranteil nach intravenöser Gabe von 75 mg Ampicillin zeigt die gute Gewebediffusion gegenüber dem stark gebundenen Oxacillin.

Mit der Galle wird Ampicillin konzentriert ausgeschieden. Es werden Konzentrationen angegeben, die den 1,5- bis 4- bis 3oofachen Wert der Serumkonzentration ausmachen. Für Methicillin gelten 2o % bis 3o % der erreichbaren Serumkonzentrationen. (Walter und Heilmeyer, 1969) Bei Leberparenchymschäden ist keine Methicillinausscheidung zu erwarten. Ampicillin kann eine Verengung der Gallenwege nicht in ausreichendem Maße passieren, eignet sich folglich nicht zur Behandlung infizierter Gallengänge bei gleichzeitiger Obstruktion. Bei durchgängigen Gallenwegen sind die Konzentrationen in Gallenwegen und Gallenblase annähernd gleich. (Mortimer, Mackie und Haynes, 1969)

Die Ampicillinspiegel im Nierengewebe differieren je nach Art der Erkrankung. Sökeland untersuchte 1964 die Nierengewebskonzentrationen verschiedener Patienten. In fünf Fällen fand er ein Konzentrationsgefälle zwischen Serum- und Nierengewebe. Die histologische Untersuchung ergab krankhafte Prozesse bei teilweise intaktem Nierenparenchym. In vier Fällen war der Gewebespiegel höher als der Serumspiegel. Klinisch lagen Harnabflußstörungen bei teilweise gestörter Ausscheidungsfunktion vor. Bei sieben Fällen wiederum war der Serumspiegel wesentlich höher als der Gewebespiegel. In diesen Fällen ergab die Untersuchung arterio-arteriolo-sklerotische Veränderungen der Nierengefäße. Die Ausscheidung im Urin lag während der dritten bis sechsten Stunde durchschnittlich um 23,6 %.

Die Konzentrationen im Hodengewebe waren durchschnittlich sehr gering, obwohl die bei den Patienten ermittelten Serumkonzentrationen höhere Werte hätten erwarten lassen.

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei der Untersuchung des Prostatagewebes. (Sökeland, 1964)

Eine Untersuchung über die Verteilung von Ampicillin und Carbenicillin im fetalen Kreislauf ergab therapeutisch wirksame Konzentrationen im Nabelvenenblut, Amnionflüssigkeit und Plazenta. Auch der Übertritt des Antibiotikums in Herz,

Lungen, Leber und Nieren des Feten scheint ausreichend für eine Behandlung von Infektionen der Mutter mit gramnegativen Erregern. (Elek, Simon und Arr, 1972)

Die Unreife des Organgewebes bei Neugeborenen bewirkt ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten der Medikamente. Die Verteilung im intra- und extrazellulären Raum ist abhängig von den entsprechenden chemischen und physikalischen Eigenschaften und deren Auswirkungen auf die kindlichen Stoffwechselvorgänge. So zeigen zum Beispiel Novobiocin und Sulfonamide einen negativen Effekt auf die Glucuronyltransferase, Chloramphenicol zeigt die Gefahr des Gray Syndroms. Tetracyclin weist eine ungünstige Relation zwischen Serum- und Gewebeverteilung auf. Ampicillin zeigt hohe Anfangskonzentrationen, liegt jedoch auch nach 24 Stunden noch in wirksamer Konzentration vor. Die Gefahr der Kumulation erschwert also die Dosierung erheblich. Da Penicilline, wie auch Tetracycline, im Körper nicht metabolisiert werden, können sie unter Beachtung der jeweiligen Verhaltensmodalitäten zur Therapie bakterieller Infektionen des Neugeborenen, zum Beispiel der Listeriose, empfohlen werden. (Weingärtner, 1969)

d) Penicilline werden größtenteils renal ausgeschieden, der geringere Teil wird durch die Fäzes und die Galle eliminiert. Als Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit gilt die mittlere biologische Halbwertszeit. Diese liegt für die meisten Penicilline bei rund 3o Minuten, für Ampicillin und Pivampicillin bei ungefähr 6o bis 12o Minuten. (Walter und Heilmeyer, 1969) Die Halbwertszeit gilt als biologische Stoffwechselgröße. Als Standardwert ergibt sie unter gleichen Parametern stets den gleichen Wert, ist also abhängig von Körpergröße, Körperoberfläche und Gewicht und wird beeinflußt von der Funktionstüchtigkeit der ausscheidenden Organe.

Bei Patienten mit gesunden Nieren setzt die Ausscheidung etwa drei Stunden nach oral gegebenem Ampicillin ein. Innerhalb von sechs bis acht Stunden werden 14 % bis 4o % der applizierten Menge im Urin nachgewiesen, nach 24 Stunden sind es

22 % bis 6o %. Die Urinkonzentration nach 25o mg Ampicillin liegt bei 15o bis 1ooo µg/ml. Nach intramuskulärer Gabe werden 12 Stunden später schon 43 % bis 71 % der gegebenen Menge im Urin nachweisbar. Die Konzentrationen nach intravenöser Gabe von o,5 beziehungsweise 1,o g betragen 165o beziehungsweise 225o µg/ml. (Walter und Heilmeyer, 1969)

Nach adäquaten Mengen von Pivampicillin beträgt die mittlere Harnausscheidung im Verlauf von sechs Stunden rund 72 % der gegebenen Dosis, das ist ungefähr der doppelte Wert von Ampicillin. Ebenso liegen auch die Urinkonzentrationen doppelt bis dreifach so hoch. (Daehne, Godfredsen, Roholt und Tybring, 197o)

Störungen der Tubulusfunktion bedingen eine verminderte Ausscheidung der vorwiegend renal eliminierten Antibiotika. Die mittlere Halbwertszeit zeigte bei Untersuchungen an 15 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Verlängerung auf bis zu 5,6 Stunden, die Dosis müßte also entsprechend reduziert werden um eine Kumulation zu vermeiden. (Reubi und Vorburger, 1969)

Auch während der Hämo- beziehungsweise der Peritonealdialyse wurde eine erhebliche Retention für Ampicillin festgestellt. Die mittlere Halbwertszeit während der Hämodialyse betrug mit 5,7 Stunden mehr als das doppelte, während der Peritonealdialyse sogar mehr als das fünffache der Norm. Allerdings waren sowohl im Dialysat als auch im Urin therapeutisch wirksame Konzentrationen zu finden. Ähnlich wie Ampicillin verhielten sich auch Methicillin und Oxacillin; Chloramphenicol und Tetracillin konnten keine wirksamen Konzentrationen im Blut oder im Urin aufweisen. (Losse, Gast und Westerhoer, 1968)

Bei Neugeborenen ist die Elimination noch stark eingeschränkt. Die Enzymaktivität ist noch nicht endgültig ausgebildet,und auch die Nephren scheinen noch nicht voll in den Kreislauf einbezogen zu sein. (Gladtke und Hattingberg, 1973)
Aus Untersuchungen verschiedener Kinderkliniken geht hervor, daß nach geringen Gaben von Ampicillin bereits therapeutisch

wirksame Konzentrationen erreicht werden, die Elimination aber deutlich verzögert einsetzt. Bei älteren Kindern verhält sich Ampicillin ähnlich wie beim Erwachsenen. Nach Dosen von 17 mg/kg Körpergewicht erweist sich Ampicillin als wirksam und nicht toxisch. (Weingärtner, 1969; de Luca und Consolo, 1968)

IV Toxizität und Nebenwirkungen

Die Erfolge der Penicillintherapie werden beeinträchtigt durch eine relativ hohe Rate an Nebenwirkungen, besonders Reizungen des Magen-Darm-Traktes und allgemein allergische Reaktionen. Mit jedem neuen Penicillinderivat wird neben einer Optimierung der pharmakokinetischen Eigenschaften auch eine Reduzierung der Nebenwirkungen gewünscht.

Verschiedene toxikologische Studien, die an Ratten und Mäusen durchgeführt wurden, zeigten eine gute Verträglichkeit für Pivampicillin. Die LD_{50} liegt bei oraler Medikation bei 334o mg/kg Körpergewicht, bei subcutaner Gabe bei 36oo mg/kg. Diese Werte gelten für Mäuse, bei Ratten liegt die LD_{50} etwas höher. In Langzeitversuchen mit 21o mg/kg und mit 63o mg/kg konnten keine Vergiftungserscheinungen nachgewiesen werden. Auch bei schwangeren Ratten zeigte sich nach derselben Medikation bei der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung kein teratogener Effekt. (Daehne, Godfredsen, Roholt und Tybring, 197o)

Die Verträglichkeit für den menschlichen Organismus wurde von Nilsson (1971) untersucht. Neun Patienten im Alter von 7o bis 92 Jahren bekamen über einen Zeitraum von drei Monaten 1o5o mg Pivampicillin täglich. In wöchentlich durchgeführten Untersuchungen wurden Differentialblutbild, Transaminasen und Urinsediment geprüft. Auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit, den H_b-Wert und die Leukozytenzahl hatte die Therapie keinen nachteiligen Einfluß. Im Differentialblutbild zeigte sich, wie überhaupt bei allen Penicillinen, eine geringfügige Tendenz zur Eosinophilie, teilweise um

5,7 % bis 9 %. Nach Abschluß der Therapie waren bei allen Patienten, im Gegensatz zu Testbeginn, eosinophile Blutkörperchen im Ausstrich zu finden. Bei den Leberfunktionsproben zeigte sich eine gelegentliche Erhöhung der SGOT, jedoch sanken die Werte noch innerhalb der Testzeit auf den Normalwert ab. Auf die übrigen Transaminasen und auf das Bilirubin hatte das Pivampicillin keinen Einfluß. (Nilsson, 1971)

Die Einwirkung von Pivampicillin auf die Darmflora ist gegenüber Ampicillin in mancher Weise unterschiedlich. Perorale Gaben äußern sich in einer deutlichen Reduktion von Enterokokken und Bifidusbakterien. Ampicillin-empfindliche Stämme von Escherichia coli werden vermindert, während resistente Stämme sich selektiv vermehren. Auch nach Pivampicillingabe kommt es zu einer Vermehrung von Escherichia coli Stämmen, die zum Teil über einen Zeitraum von drei Wochen nachweisbar ist. Bifidusbakterien, Enterokokken und Bacteriodaceae werden nicht beeinflußt. Die Nebenwirkungen auf den Darmtrakt sind also insgesamt geringer. (Knothe und Lembke)

Gastrointestinale Störungen treten nach Einnahme von Pivampicillin wesentlich seltener auf, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Resorption nicht negativ beeinflußt. Nach Bartmann (1974) werden durch Zugabe von Nahrungsmitteln nicht nur die Magenverträglichkeit sondern im Gegensatz zu anderen Penicillinen auch die Resorption verbessert.

Allergische und anaphylaktische Reaktionen treten nach Pivampicillinmedikation ebenso wie nach anderen Penicillinderivaten auf, jedoch senkt die Möglichkeit der peroralen Gabe die Häufigkeit.

V Chemotherapeutische Eigenschaften

Die chemotherapeutischen Eigenschaften des Pivampicillins entsprechen denen des Ampicillins. Es wirkt hemmend auf die Zellwandsynthese der Bakterien, kann daher nur im Vermehrungsstadium wirksam werden. Bei einer Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration um den 2- bis 4fachen Wert kann bei fast allen Keimen eine bakterizide Wirkung erwartet werden. (Walter und Heilmeyer, 1969)

Pivampicillin und Ampicillin zeigen ein breites Wirkungsspektrum, es werden grampositive und gramnegative Keime beeinflußt. Resistent sind alle Penicillinase-bildende Bakterien. Bei den grampositiven Keimen zeigt Ampicillin eine gute Wirksamkeit, ausgenommen Staphylokokkus aureus als Penicillinase-Bildner. Die minimalen Hemmkonzentrationen für die Streptokokken liegen zwischen o,o2 und o,5 bis 1,6 γ/ml. Sensible Staphylokokken werden in einem Bereich von o,o6 bis o,1 γ/ml gehemmt.

Bei den gramnegativen Bakterien gilt für Ampicillin eine gute Wirksamkeit gegenüber Proteus-Arten und Escherichia coli, die in ihrer Empfindlichkeit jedoch nicht einheitlich sind. Die minimalen Hemmkonzentrationen für Proteus-Bakterien liegen bei 1,5 bis 3,1 γ/ml, für Proteus mirabilis gelten Werte von o,9 bis 12 bis 1oo γ/ml. Ähnliches gilt für die Wirksamkeit gegenüber Coli-Bakterien. (Walter und Heilmeyer, 1969)

Die in der Literatur gegebenen Serumkonzentrationen nach einer Pivampicillindosis von 75o mg, entsprechend 5oo mg Ampicillin, liegen durchschnittlich um 7 µg/ml bis 9 µg/ml nach einer Stunde. Die hier angeführten minimalen Hemmkonzentrationen liegen fast alle unterhalb dieser Werte. (Walter und Heilmeyer, 1969)

In den im vorausgegangenen Teil aufgeführten Studien über die pharmakokinetischen und chemotherapeutischen Eigenschaften einiger Penicillinderivate wurde versucht die Vorteile eines neuen Antibiotikums aufzuzeigen. Hierbei wurde besonders Wert auf die pharmakologischen Daten gelegt. Resorption, Blutspiegelwerte, Gewebediffusion und Verteilung im Organismus sind von Antibiotikum zu Antibiotikum verschieden, für die Wirksamkeit und Beurteilung aber entscheidend.

Ampicillin hat sich in der Therapie bakterieller Infektionen auf Grund seines breiten Spektrums seit Jahren bewährt. Um hohe Gewebekonzentrationen zu erhalten, muß es aber meist parenteral gegeben werden. Zudem kommt es bei oraler Gabe an nüchterne Patienten häufig zu gastrointestinalen Störungen. Vorherige Nahrungsaufnahme verschlechtert die Resorption erheblich.

Seit 1969 ist ein Derivat des Ampicillins auf dem Markt, in dem die guten chemotherapeutischen Eigenschaften des Ampicillins mit verbessertem pharmakologischem Verhalten kombiniert sind. Pivampicillin ist säurestabil, kann daher oral angewandt werden. Die erreichbaren Serumkonzentrationen entsprechen denen des Ampicillins nach parenteraler Gabe. Die Eiweißbindung beträgt ebenso wie bei Ampicillin nur 1o %, der größte Teil bleibt antibiotisch wirksam. Die Gewebediffusion in Pleura, intraoculares Gewebe, Galle und Nierengewebe läßt ein breites Indikationsspektrum vermuten. Entsprechend der verbesserten Resorption ist auch die Urinrecovery wesentlich höher, etwa doppelt bis dreimal so hoch wie beim Ampicillin. Bei Nierenfunktionsstörungen kommt es wegen der vorwiegend renalen Ausscheidung leichter zur Kumulation, die Dosis muß also diesbezüglich wie bei allen Penicillinen reduziert werden. Während der Hämo- oder Peritonealdialyse kommt es ebenfalls zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit, aber sowohl im Urin wie auch im Dialysat sind wirksame Konzentrationen nachweisbar. Die Nebenwirkungen auf den Darmtrakt sind infolge der verbesserten Resorptionen geringer, auf den Gastrointestinaltrakt lassen sie sich weitgehend durch vorherige

Nahrungsaufnahme vermeiden. Im Gegensatz zu Ampicillin wirkt sich das eher positiv auf die Resorption aus. Die Toxizität erwies sich im Tierversuch als niedrig. Nebenwirkungen, die sich auf die Pivalinsäure oder das freiwerdende Formaldehyd zurückführen lassen, sind bisher nicht beschrieben worden.

Diese Eigenschaften lassen das Pivampicillin als geeignet erscheinen, besonders auch für die Langzeittherapie, wie sie unter anderem in der Urologie oft erforderlich ist. Deshalb war es für uns von Interesse dieses Antibiotikum im urologischen Fachbereich zu testen. Hierbei kam es uns besonders auf den Wirkungsbereich Blut und Urin an.

Während eines Kurzversuches über 24 Stunden sollten die maximal erreichbaren Serum- und Urinkonzentrationen, sowie ein optimales Dosisintervall ermittelt werden. Während des Langzeitversuches wurde auch auf eventuell auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen nach länger andauernder Pivampicillintherapie geachtet.

VI Eigene Versuche mit Pivampicillin

a) Material und Methoden

Für diese Studie haben wir fünfzehn stationäre Patienten im Alter von 17 bis 21 Jahren eingesetzt. Es lagen Infekte des Urogenitaltraktes mit signifikanter Bakteriurie und Leukozyturie vor. Die Nierenfunktion war in keinem Falle eingeschränkt. Die Studie wurde in zwei zeitlich begrenzte Tests eingeteilt.

Im Rahmen eines L a n g z e i t v e r s u c h e s bekamen sechs Patienten während einer Woche 2100 mg Pivampicillin, aufgeteilt in drei Dosierungen zu je 700 mg. Die Serum- und Urinkonzentrationen wurden kontinuierlich bestimmt.

Neun Patienten erhielten im Rahmen des K u r z v e r s u c h e s eine einmalige Dosis von 700 mg Pivampicillin. Die Serum- und Urinspiegel wurden zu verschiedenen Zeiten bestimmt.

Die entnommenen Serum- und Urinproben wurden bis zum Abschluß der Versuchsreihe bei -20° C eingelagert. Zur Testung wurden Lochplatten nach dem üblichen Schema verwandt, als Teststamm diente Sarcina lutea ATCC 9341. Ampicillin diente als Bezugssubstanz.

b) Langzeitversuch

Sechs Patienten erhielten im Abstand von acht Stunden jeweils 700 mg Pivampicillin (entsprechend 500 mg Ampicillin). Bei einigen Patienten wurden die Blutentnahmen täglich einmal nach der zweiten Medikation durchgeführt. Zum Teil wurde auch vier Stunden vor der nächsten Medikation Blut entnommen. Die Konzentration im Urin wurde aus dem 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Die Auswertungsergebnisse sind in Tabelle 5 und 6 wiedergegeben.

Tabelle 5: Serumspiegel zwei Stunden nach der Gabe von 7oo mg Pivampicillin (Angaben in mcg Ampicillin pro ml Serum)

Patient	Tag der Einnahme							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1	-	8,1o	3,8o	-	1,62	1,78	-	6,9o
2	3,4o	4,o5	5,oo	5,9o	12,8o	13,8o	8,9o	9,8o
3	5,6o	5,9o	7,2o	5,oo	6,7o	9,3o	9,oo	6,5o
4	6,7o	5,1o	-	4,5o	5,8o	3,4o	-	-
5	2,4o	7,8o	7,8o	3,6o	1,15	6,4o	4,2o	14,2o
6	2,55	2,6o	1,35	1,7o	9,2o	9,oo	2,75	7,5o

Mittelwert: 5,97 (1,15 bis 14,2o)

Tabelle 6: Maximale und mittlere Ausscheidung von mg Ampicillin im Urin innerhalb von 24 Stunden nach Gabe von täglich 21oo mg Pivampicillin

Patient	Maximalwert		Mittelwert		Mittelwert
	mg	%	mg	%	Pat. 1 - 5
1	1222	81,4	86o	57,3	
2	1249	83,3	794	52,9	
3	7o2	46,8	+)	+)	56,2 %
4	1459	97,3	1199	7o,1	
5	778	52,o	667	44,5	

+) Mittelwert konnte wegen zeitweiser Blasenspülung nicht ermittelt werden.

c) Kurzzeitstudie

Die Kurzzeitstudie wurde bei neun Patienten mit einer einmaligen Dosis von 7oo mg Pivampicillin durchgeführt. Die Medikation wurde nach dem Frühstück vorgenommen und die Serumkonzentrationen zu den aus der Tabelle ersichtlichen Zeiten errechnet. Ebenso wurde zu verschiedenen Zeiten die Pivampicillinkonzentration im Urin ermittelt.

Tabelle 7: Serumkonzentration nach einmaliger Gabe von 7oo mg Pivampicillin

Patient	Stunden nach der Einnahme				
	1.	3.	5.	7.	24.
1	3,34	1,1o	o,23	o,o48	-
2	7,oo	4,47	2,o6	o,97	-
3	1,6o	2,1o	o,52	o,o98	-
4	3,85	3,15	1,55	1,o9	-
5	3,9o	2,37	1,11	o,163	-
6	2,6o	2,o5	o,32		
7	9,o5	7,o6	1,25		
8	3,oo	1,15			
9	2,55	o,4o	o,14		
Mittelwerte	4,1o	2,71	1,25	o,574	
	(1,6o bis 9,o5)	(o,4o bis 7,6o)	(o,14 bis 2,o6)	(o,o48 bis 1,o9)	

Tabelle 8: Ausscheidung im Urin zwischen der 1. und 24. Stunde nach einmaliger Gabe von 7oo mg Pivampicillin (mg Ampicillin im Gesamturin)

Pat.	Stunden nach der Einnahme						Insgesamt	
	1.	3.	5.	7.	9.	24.	mg	%
1	19,5	49,o	49,o	55,o	2o,6	18,75	211,85	42,2o
2	13,3	22,o	-	54,o	1,4	2,o	92,7o	18,5o
3	42,o	78,o	67,5	3o,o	7,75	122,75	349,oo	69,8o
4	2o,5	151,5	33,o	14,o	9,6	27,9	256,5o	51,3o
5	o,335	5,8	4,4	2,7	2,4	3,o	18,64	3,72
Mittelwert in %	4,76	19,76	27,22	34,86	36,83	45,46	227,51	45,5o

Anm.: Patient 5 wurde bei der Errechnung des Mittelwertes wegen eines präexistenten Leberschadens nicht berücksichtigt.

d) Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse unserer Versuche sind in den Tabellen 5 bis 8 wiedergegeben.

Bei den während des Langzeitversuches gefundenen Werten ist auffallend, daß sich sowohl der maximale als auch der minimale Wert bei den einzelnen Patienten um ein vielfaches unterscheiden. Selbst die Werte für einen Patienten zeigen an den verschiedenen Tagen starke Differenzen. Dieses Phänomen ist auch bei der oralen Ampicillintherapie zu finden. Die zwei Stunden nach Pivampicillinmedikation gemessenen Serumkonzentrationen liegen zwischen 1,15 mcg/ml und maximal 14,2o mcg/ml. Der Mittelwert von nahezu 6 mcg/ml liegt absolut im therapeutisch wirksamen antibakteriellen Bereich. Die minimalen Hemmkonzentrationen für Ampicillin liegen, wie vorher ausgeführt, unterhalb dieser Grenze.

Die im Urin ausgeschiedene Ampicillinmenge im Langzeitversuch liegt im Mittel bei 56,2 % mit einem maximalen Wert von 7o,1 % und einem minimalen Wert von 44,5 %. Als mittlere Urinausscheidung für Ampicillin bei mehrtägiger Medikation gelten Werte zwischen 3o % und 5o % (Walter und Heilmeyer, 1969).

In der Kurzzeitstudie liegen die Serumkonzentrationen zwischen 1,6 mcg/ml und 9,o5 mcg/ml. Auch hier ist eine starke Schwankung bei den einzelnen Patienten festzustellen. Die höchsten Konzentrationen konnten einheitlich nach einer Stunde gemessen werden, der Zeitpunkt der maximalen Konzentration muß also bei ein bis zwei Stunden angenommen werden.

Die Ausscheidung im Urin nach einmaliger Gabe liegt im Mittel bei 45,5 % im 24-Stunden-Sammelurin mit einem maximalen Wert von 69,8 % und einem minimalen Wert von 18,75 %. Der Einzelwert von 3,72 % muß als verfälscht angesehen werden, da bei diesem Patienten ein Leberschaden bekannt war. Die Ausscheidung von Pivampicillin setzt bereits in der ersten Stunde ein. Innerhalb von 5 bis 9 Stunden werden im Mittel 27 % bis 37 % nachgewiesen. Nach oral gegebenem Ampicillin setzt die Ausscheidung etwa drei Stunden nach der Medikation ein. Innerhalb von sechs bis acht Stunden können 14 % bis 4o % der applizierten Menge nachgewiesen werden. (Walter und Heilmeyer, 1969) Unsere Werte korrespondieren in etwa mit den von Ampicillin bekannten Werten, allerdings setzt die Ausscheidung früher ein.

Dem Verlauf der Serumspiegelkurve unserer Kurzzeitstudie können wir entnehmen, daß maximale Konzentrationen bereits nach einer Stunde vorliegen und die antibiotische Aktivität nach sieben Stunden bereits wieder nahezu Null ist. Bei einer Medikation im Achtstundenintervall, wie sie in unserem Langzeitversuch vorgenommen wurde, dürfte also keine Kumulation erwartet werden, es sei denn, es lägen Funktionsstörungen der Nieren vor.

Nebenwirkungen können während des Langzeitversuches nicht beobachtet werden, geringgradige Übelkeit kurz

nach der Einnahme können mit der Einnahme zusammen mit Milch beseitigt werden.

Die Ergebnisse unserer Tests lassen Pivampicillin als geeignetes Therapeutikum bei Harnwegsinfektionen erscheinen. Es werden nicht nur antibakteriell wirksame Serumkonzentrationen verlangt, sondern auch die Urinkonzentration muß für eine Desinfektionswirkung des Urins ausreichen. Das erweiterte Wirkungsspektrum umfaßt die Keime, die hauptsächlich bei Infektionen im urologischen Bereich gefunden werden: Staphylokokkus und Streptokokkus, Proteus-Arten sowie Escherichia coli, dessen Empfindlichkeit unterschiedlich ist. Resistent sind Pseudomonas und Aerobacter aerogenes als Penicillinase-bildende Bakterien.

Die Gefahr der Harnwegsinfektionen liegt in der Bagatellisierung unbedeutender Infekte, die sich leicht zu chronischen Entzündungen ausweiten können. Liegt zum Beispiel eine chronische Pyelonephritis vor, so ist eine Langzeittherapie von einigen Monaten oft erforderlich. Die Wirkung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist dann mit ausschlaggebend für einen kurativen Effekt.

Insgesamt läßt sich sagen, daß die nach oraler Pivampicillintherapie erzielten Serum- und Urinkonzentrationen denen nach parenteraler Ampicillintherapie entsprechen. Die Konzentrationen liegen so hoch, daß ampicillinempfindliche Keime, im Bereich der Harnwegsinfektionen hauptsächlich Enterokokken und Escherichia coli, gut therapiert werden können. Die geringen Nebenwirkungen sind wichtig bei der Langzeittherapie.

VII Zusammenfassung

Seit 1969 ist ein neues Derivat des Ampicillins im Handel, das Pivampicillin. Es ist ein Pivaloyloxymethylester, der auf Grund seiner chemischen Verbindung besser resorbiert wird. Nach der Resorption wird das Präparat durch unspezifische Esterasen hydrolysiert und es werden 7o % reines Ampicillin frei. (Schmidt-Mende,Hofstetter,Carl,Keck)

Die Serumspiegel nach oraler Gabe von Pivampicillin liegen ungefähr doppelt so hoch wie nach oral gegebenem Ampicillin. Sie entsprechen ungefähr denen nach parenteral verabreichtem Ampicillin. Die Eiweißbindung liegt wie bei Ampicillin bei 1o %, läßt damit also den größten Teil der Dosis wirksam werden.

Die Gewebediffusion verspricht ein breites Indikationsspektrum. Der Übergang in den Liquor cerebrospinalis ist wie bei allen Penicillinen sehr gering. In den Pleura- und Synovialspalt diffundiert es in therapeutisch ausreichenden Mengen. Mit der Galle wird Ampicillin konzentriert ausgeschieden, allerdings eignet es sich nicht zur Therapie entzündlich veränderter Gallenwege bei gleichzeitig bestehender Obstruktion, da die verengten Gallenwege nicht in ausreichendem Maße passiert werden können. Die Diffusion in das Nierengewebe ist abhängig von der Art der Erkrankung der Nieren. Gefäßveränderungen beeinträchtigen die Diffusion zum Teil erheblich.

Die mittlere Harnausscheidung bei gesunden Menschen liegt für Pivampicillin etwas höher als für Ampicillin. Während der Hämo- beziehungsweise Peritonealdialyse findet eine teilweise erhebliche Retention von Pivampicillin beziehungsweise Ampicillin statt, doch sind auch im Dialysat therapeutisch wirksame Konzentrationen nachweisbar. Auch bei Neugeborenen, bei denen die Enzymaktivität noch nicht voll ausgeprägt ist, finden sich therapeutisch wirksame Serumspiegel. Die Elimination ist in diesem Falle deutlich verzögert.

In eingehenden klinischen und Tierversuchen zeigt sich bei Pivampicillin eine niedrige Toxizitätsrate. Bei der Langzeittherapie zeigt sich, wie bei anderen Penicillinderivaten bekannt, eine Tendenz zur Eosinophilie. Im übrigen werden die Laborwerte und das Differentialblutbild nur unwesentlich beeinflußt.

Infolge der verbesserten Resorption sind die Nebenwirkungen auf den Darm weitaus geringer als im allgemeinen bei Antibiotikagabe bekannt, die Häufigkeit der gastrointestinalen Störungen ist durch die Möglichkeit gleichzeitiger Nahrungszufuhr herabgesetzt.

Eine Oto- beziehungsweise Nephrotoxizität von Pivampicillin konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

In eigenen Versuchen wurden während eines Langzeitversuches und eines Kurzzeitversuches die Wirkstoffkonzentrationen im Blut und im Urin gemessen. Die Serumspiegel zeigten erheblich höhere Werte als nach Gabe adäquater Mengen Ampicillin. Sie korrespondieren in etwa mit den Werten nach parenteral gegebenem Ampicillin. Die Urinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin zeigte bei beiden Versuchsreihen Maximalwerte von 7o %.

Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen des Medikamentes zwingen, wurden sowohl nach einmaliger wie auch nach einwöchiger Medikation nicht beobachtet.

Insgesamt zeigen sich wichtige Vorteile von Pivampicillin für die orale Penicillin-Therapie von Harnwegsinfektionen.

VIII Literaturverzeichnis

Baciocco,E.A., Iles,R.L.	Ampicillin and kanamycin concentrations in joint fluid Clin.Pharmacol.Ther.12, No.5,858-63,1971
Bartmann,K.	Antimikrobielle Chemotherapie Berlin-Heidelberg-New York,1974
Brumfitt,W.,Percival,A. Carter,M.J.	Treatment of urinary-tract infections with ampicillin A clinical trial Lancet I/62,13o-133,1962,Nr.7221
Daehne,W.von,Godfredsen, W.O.,Roholt,K.,Tybring,L.	Pivampicillin,a new orally active ampicillin ester Antimicrob.Agents and Chemother. 197o, 431-437
Elek,E.,Ivan,E.,Arr,M.	Passage of penicillins from mother to foetus in humans Intern.J.Clin.Pharmacol.Ther. Toxicol.6,No.3, 223-28,1972
Foltz,E.L.,West,J.W., Breslow,I.H.,Wallick,H.	Clinical Pharmacology of Pivampicillin Antimicrob.Agents and Chemother. 197o, 442-454
Frederiksen,E.,Godfredsen, W.O.,Nielsen,B.,Roholt,K.	Pivampicillinhydrochlorid, ein neues Breitband-Antibiotikum zur oralen Applikation Nordisk Medicin 86, 1971, 1376

Gladtke,E., Hattingberg,H.M.von	Pharmakokinetik Berlin-Heidelberg-New York,1973
Grossmann,M.,Ticknor,W.	Serum levels of Ampicillin, Cephalotin,Cloxacillin and Nafcillin in newborn infant Antimicrob.Agents and Chemother. 1965, 214-219
Hamilton-Miller,J.M.T., Brumfitt,W.,	Newer ß-Lactam Antibiotics Infection 2,1974,No.2
Haschek,H.,Porpaczy,P.	Therapeutische und toxikologische Probleme in der Behandlung unspezifischer Harnwegsinfektionen bei eingeschränkter Nierenfunktion Wien.klin.Wschr.8o,Nr.42,769-776, 1968
Helwig,H.	Verträglichkeit und Wirksamkeit der hochdosierten Penicillinbehandlung eitriger Meningitiden im Kindesalter V.Internat.Congr.Chemother.Wien, 1967, 415-418,Vol.I/1.Q.197
Höffler,D.,Stegemann,I., Scheler,F.	Ampicillin-Spiegel im Serum und Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion Dtsch.med.Wschr.91,2-6-21o,1966, No.5

Howell,A.,Sutherland,R., Rolinson,G.N. Effect of protein binding on levels of ampicillin and cloxacillin in synovial fluid Clin.Pharmacol.Ther.13,No.5,Pt.1; 724-732,1972

Huhmann,R. Elimination von Antibiotika und Sulfonamiden aus dem menschlichen Organismus bei Niereninsuffizienz und die therapeutischen Konsequenzen Int.J.clin.Pharmacol.2,No.2, 154-64, 1969

Knothe,H.,Lembke,U. Der Einfluß von Ampicillin und Pivampicillin auf die Darmflora des Menschen

Kramer,P.W.,Griffith,R.S. Campbell,R.L. Antibiotic penetration of the brain, a comperative study J.Neurosurg.31,295-3o2, 1969

Krämer,J.,Weuta,H. Antibakterielle Chemoprophylaxe in der operativen Orthopädie Z.Orthop.Grenzgeb.1o8,No.1, 13o-38,197o

Kunin,C.M.,Finkelberg,Z. Oral Cephalexin and Ampicillin: Antimicrobial activity,recovery in urine,and percistence in blood of uremic patients Ann.intern.Med.72,No.3,349-56, 197o

Lohmeyer,H.,Halfpap,E. Estudos farmacocineticos e experiencias clinicas com ampicilina no tratamento das infeccoes do trato genito-urinario feminino
Folha med.,57,No.1,53-72,1968

Losse,H.,Gast,K.U., Westerhoer,S. Probleme der antibakteriellen Therapie während Peritoneal- und Hämodialyse
Med.Welt,19,No.1,62-67,1968

Luca,R.de,Consolo,S. Tassi serici di ampicillina nel neonato
Minerva pediat.,2o,No.9, 495-5oo,1968

Lurie,L.A. Kinetics of Benzylpenicillin and Ampicillin in Cases with Urolithiasis
Antibiotiki 16,No.11,1o32-34,1971

Mai,K.,Naumann,P. Bakteriologische Grundlagen der Pyelonephritis
Therapiewoche 19,Nr.25,1139-41, 1969

Midtvedt,T. Ampicillin alene ved bakteriell meningitt
T.norske Laegeforen,91, No.15, 1159, 1971

Mortimer,P.R.,Mackie,B.B., Haynes,S. Ampicillinspiegel in der Galle bei bestehender Gallenwegserkrankung
Brit.med.J.1969/III,No.5662,88-89

Naumann, P. — Treatment of urinary tract infections with Ampicillin Postgrad.med.J. 4o,62-65, 1964

Nilsson,L.B. — Langzeitbehandlung mit Pivampicillin, eine klinisch toxikologische Studie Nord.Med.86,1971,1381-83

Parker,R.H.,Birbara,C. Schmid,F.R. — In vivo transport of penicillins into synovial fluid related to in vivo protein binding Arthr.and Rheum.,12,No.6,686,1969

Records,R.E.,Ellis,P.P. — The intraocular penetration of Ampicillin,Methicillin, and Oxacillin Amer.J.Ophtal.64,No.1,135-43,1967

Reubi,F. — Nierenfunktion und Antibiotikadosierung Ther.Umsch.28,No.4,226-33,1971

Reubi,F.,Vorburger,C. — Blutspiegel,Ausscheidung und Dosierung von Ampicillin bei Nierenkranken Klin.Wschr.,48,No.1,43-5o,197o

Reubi,F.,Vorburger,C. — Renale und extrarenale Ausscheidung von Ampicillin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion Pharmacol.Clin.,1,No.4,192-2o2, 1969

Rohwedder,H.-J.,Wagner,T. Beiträge zum Problem der Pharmakokinetik bei Kindern, dargestellt am Beispiel der renalen Elimination von Ampicillin
Mschr.Kinderheilk.,116,No.4, 126-3o,1968

Schmidt-Mende,M.,Hofstetter, A.,Carl,P.,Keck,W. Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Pivampicillin
Münch.Med.Wschr.114,No.39,1972

Scholtan,W. Die hydrophobe Bindung der Pharmaka an Humanalbumin und Ribonukleinsäure
V.Intern.Congr.Chemother.Wien, 1967,223-23o,Vol.IV,Q.197

Simon,H.J. Clinical pharmacology of Antimicrobials in premature infants
V.Intern.Congr.Chemother.Wien, 1967,59-64,Vol.III,Q.197

Simon,H.J.,Axline,S.G., Yaffe,S.J. Clinical pharmacology of antibiotics in premature infants
Clin.Res. 14,173,No.1,1966

Simon,C.,Nehls,R., Malerczyk,V.,Toeller,W., Zierott,G.,Lehmann,K. Pivampicillin, ein neues Ampicillin-Derivat
Dtsch.med.Wschr.99,137-141,1974

Simon,C.,Stille,W. Antibiotika-Therapie
Stuttgart-New-York,1973

Sökeland,J.	Vergleichende Untersuchungen von Harn-,Serum- und Gewebespiegeln eines neuen Penicillins (Ampicillin) beim Menschen III.Intern.Congr.Chemother. Vol.II,Stuttgart,1964,1453-1456, Q.197
Vasario,U.,Riccardino,N., Perinettj,G.	Ricerche sull' escrezione biliare dell' ampicillina Minerva chir.19,695-98,1964
Vic-Dupont,M.,Fournier,E., Mallet,R.,Tournier,P., Pequignot,H.	Quel est l'intérêt respectif des diverses pénicillines? Presse med.74,No.19,987-89,1966
Walter, Heilmeyer	Antibiotika-Fibel,Stuttgart,1969
Weingärtner,L.	Perinatale Therapie unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Probleme Therapiewoche,21,No.2,13o-42,1971
Weingärtner,L.	Pharmakotherapie in der Neu- und Frühgeborenenperiode Med.Klin.64,No.12,547-53,1969
Weingärtner,L.	Spezielle pharmakologische Fragen der Neugeborenenperiode aus klinischer Sicht Z.ärztl.Fortbild.,63,No.14, 741-47,1969
Zimmermann,E.	Antibiotika und Hämodialyse V.Internat.Congr.Chemother.Wien, 1967, 131-35, Vol.III,Q.197

Herrn Professor Dr. B r ü h l danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Ausführung der Arbeit.
Ebenso danke ich Frau Dr. K r a s e m a n n für die Hilfsbereitschaft bei der Ausführung der Laboruntersuchungen.

Lebenslauf

Am 23. März 195o wurde ich in Frankfurt/Main geboren. Nach einer vierjährigen Volksschulzeit in Wiesbaden und Berlin besuchte ich ab 196o die Liebfrauenschule in Berlin. Hier legte ich 1969 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1969 begann ich an der Freien Universität in Berlin das Medizinstudium. Nach dem Physikum im Frühjahr 1972 setzte ich das Studium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität in Bonn fort und schloß es dort im Sommer 1975 mit dem Staatsexamen ab.